



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁷ : C07D 231/14, A61K 31/415, A61P 25/00, C07C 69/738, 251/80	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 00/46209 (43) Date de publication internationale: 10 août 2000 (10.08.00)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR00/00194</p> <p>(22) Date de dépôt international: 28 janvier 2000 (28.01.00)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 99/01201 1er février 1999 (01.02.99) FR 99/10166 2 août 1999 (02.08.99) FR</p> <p>(71) Déposants (pour tous les Etats désignés sauf US): SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). BARTH, Francis [FR/FR]; 65, rue Jacques Brel, F-34070 Montpellier (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): CAMUS, Philippe [FR/FR]; 111, rue de Guyenne, F-31600 Muret (FR). MARTINEZ, Serge [FR/FR]; 17, avenue d'Assas, F-34000 Montpellier (FR). RINALDI, Murielle [FR/FR]; 2, rue des Fontardies, F-34680 St. Georges d'Orques (FR).</p> <p>(74) Mandataire: THOURET-LEMAITRE, Elisabeth; Sanofi-Synthelabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée Avec rapport de recherche internationale.</p>
<p>(54) Title: PYRAZOLECARBOXYLIC ACID DERIVATIVES, THEIR PREPARATION, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM</p> <p>(54) Titre: DERIVES D'ACIDE PYRAZOLECARBOXYLIQUE, LEUR PREPARATION, LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES EN CONTENANT</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention concerns N-piperidino-5-(4-bromophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-ethylpyrazole-3-carboxamide, the salts and solvents thereof which are powerful antagonists of cannabinoid CB₁ receptors. The method for preparing them consists in reacting a functional derivative of 5-(4-bromophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-ethylpyrazole-3-carboxylic acid with 1-aminopiperidine with subsequent optional salification.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>Le N-pipéridino-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichloro phényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxamide, ses sels et solvants sont des puissants antagonistes des récepteurs aux cannabinoïdes CB₁. Ils sont préparés par réaction d'un dérivé fonctionnel de l'acide 5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxylique avec la 1-aminopipéridine puis salification éventuelle.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LJ	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

DERIVES D'ACIDE PYRAZOLECARBOXYLIQUE, LEUR PREPARATION,
LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES EN CONTENANT.

5 La présente invention concerne un nouveau dérivé du
pyrazole, ses sels et leurs solvats, un procédé pour
leur préparation et des compositions pharmaceutiques
les contenant.

Les demandes de brevet EP-A-576 357, EP-A-658 546 et
WO-97/19063 décrivent des dérivés du pyrazole
10 présentant une affinité pour les récepteurs aux
cannabinoïdes. Plus particulièrement, la demande de
brevet EP-A-656 354 décrit le N-pipéridino-5-(4-
chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-
3-carboxamide, également dénommé SR 141 716, et ses
15 sels pharmaceutiquement acceptables qui présentent une
très bonne affinité pour les récepteurs aux
cannabinoïdes centraux.

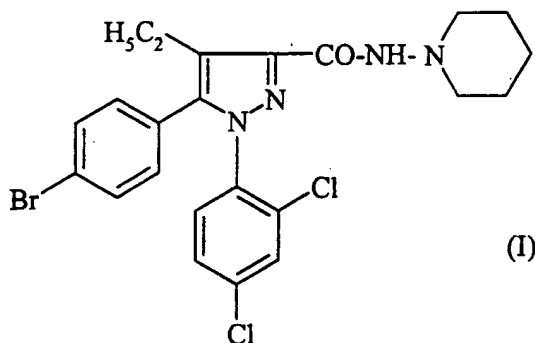
Des composés proches du SR 141716 ont été décrits dans
la littérature, notamment le N-pipéridino-5-(4-
20 bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl pyrazole-
3-carboxamide, ci-après dénommé composé A, qui est
décrit par B.F. Thomas et al. dans J. Pharm. Exp.
Therap., 1998, 285, 285-292.

Les effets des cannabinoïdes sont dûs à une interaction
25 avec des récepteurs spécifiques de haute affinité
présents au niveau central (Devane et al., Mol.
Pharmacol., 1988, 34, 605-613) et périphérique (Nye et
al., Pharmacol. and Experimental Ther., 1985, 234,
784-791 ; Kaminski et al., 1992, Mol. Pharmacol., 42,
30 736-742 ; Munro et al., Nature, 1993, 365, 61-65).

La caractérisation des récepteurs a été rendue possible
par la mise au point de ligands synthétiques
spécifiques des récepteurs aux cannabinoïdes tels que
les agonistes WIN 55212-2 (J. Pharmacol. Exp. Ther.,
35 1993, 264, 1352-1363) ou le CP 55,940 (J. Pharmacol.
Exp. Ther., 1988, 247, 1046-1051). La pharmacologie des
sous-types CB₁ et CB₂ des récepteurs aux cannabinoïdes
est exposée dans Pharmacol. Ther., 1997, 74, 129-130.

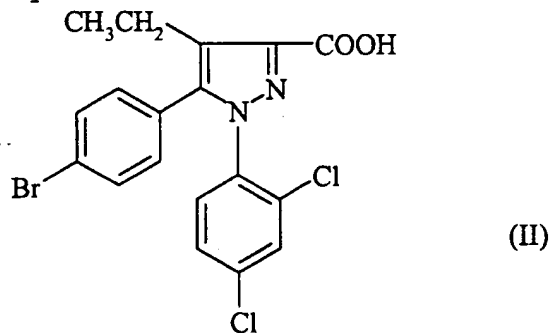
On a maintenant trouvé un nouveau dérivé de N-pipéridino-3-pyrazole carboxamide qui possède une très bonne affinité pour le sous-type CB₁ des récepteurs aux cannabinoïdes (récepteurs CB₁) avec une longue durée d'action et qui est utile dans les domaines thérapeutiques où les cannabinoïdes sont connus pour intervenir.

Selon un de ses aspects, la présente invention concerne le N-pipéridino-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxamide de formule :



ses sels pharmaceutiquement acceptables et leurs solvats.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne un procédé pour la préparation du composé (I) ci-dessus, de ses sels et de leurs solvats, caractérisé en ce qu'on traite un dérivé fonctionnel de l'acide 5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxylique de formule :



avec la 1-aminopipéridine, dans un solvant organique et en présence d'une base ; et éventuellement on transforme le composé ainsi obtenu en l'un de ses sels ou l'un de leurs solvats.

La réaction est effectuée en milieu basique, par exemple en présence de triéthylamine dans un solvant inerte tel que le dichlorométhane ou le tétrahydrofurane.

5 Comme dérivé fonctionnel de l'acide (II) on peut utiliser le chlorure d'acide, l'anhydride, un anhydride mixte, un ester alkylique en C₁-C₄ dans lequel l'alkyle est droit ou ramifié, un ester activé, par exemple l'ester de *p*-nitrophényle, ou l'acide libre
10 opportunément activé, par exemple, avec le N,N-dicyclohexylcarbodiimide ou avec l'hexafluorophosphate de benzotriazol-N-oxotris(diméthylamino)phosphonium (BOP).

Ainsi par le procédé selon l'invention, on peut faire
15 réagir le chlorure de l'acide de formule (II) obtenu par réaction du chlorure de thionyle sur l'acide de formule (II) dans un solvant inerte, tel que le benzène ou le toluène, ou un solvant chloré (le dichlorométhane, le dichloroéthane, le chloroforme par
20 exemple), un éther (tétrahydrofurane, dioxane par exemple), ou un amide (N,N-diméthylformamide par exemple) sous une atmosphère inerte, à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du solvant.

25 Une variante au mode opératoire consiste à préparer l'anhydride mixte de l'acide de formule (II) par réaction du chloroformiate d'éthyle avec l'acide de formule (II), en présence d'une base telle que la triéthylamine.

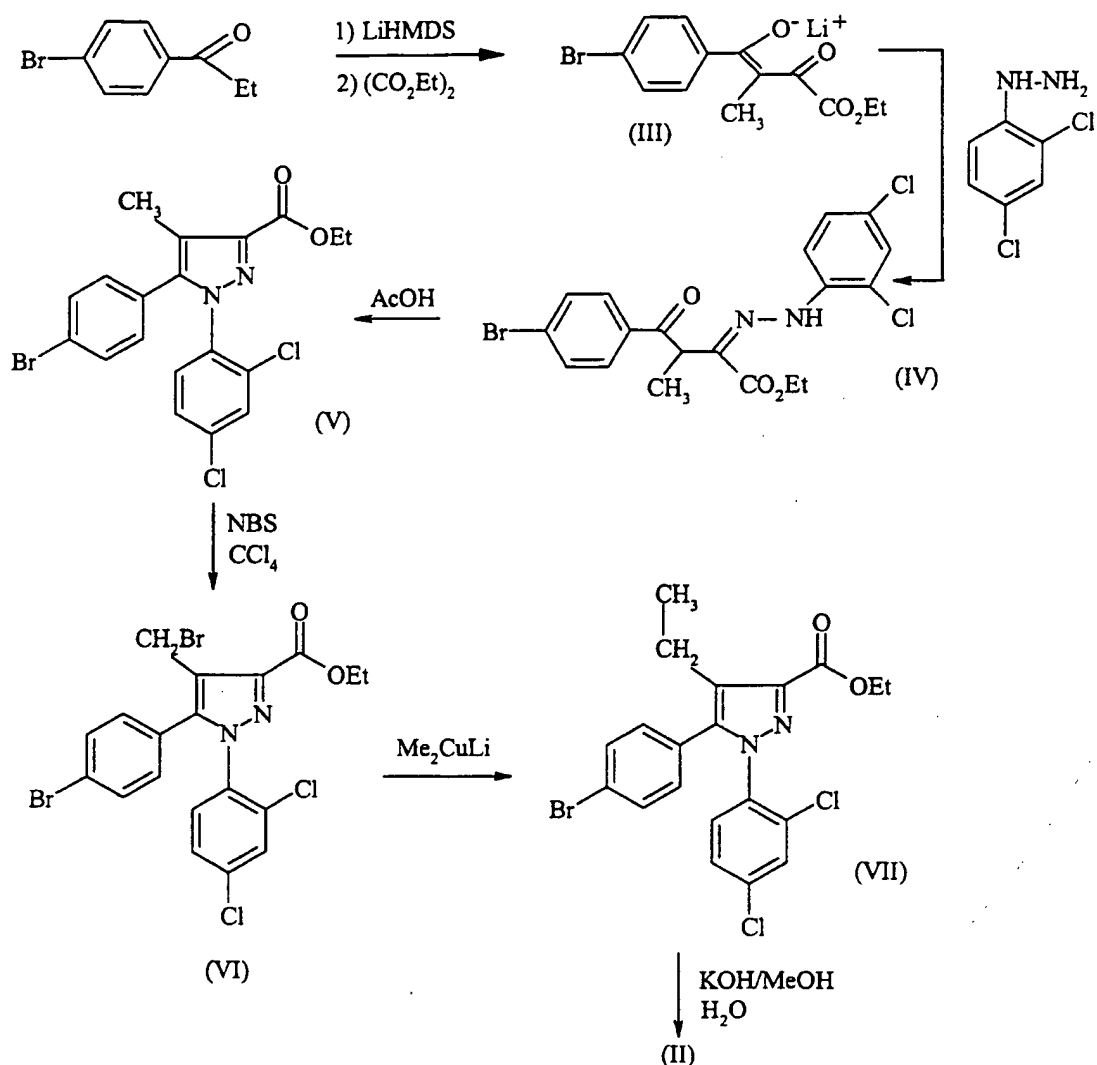
30 L'acide de formule (II) peut être préparé selon le Schéma réactionnel décrit ci-après dans lequel :

LiHMDS : sel de lithium de l'hexaméthyldisilazane

NBS : N-bromosuccinimide.

35

SCHEMA 1



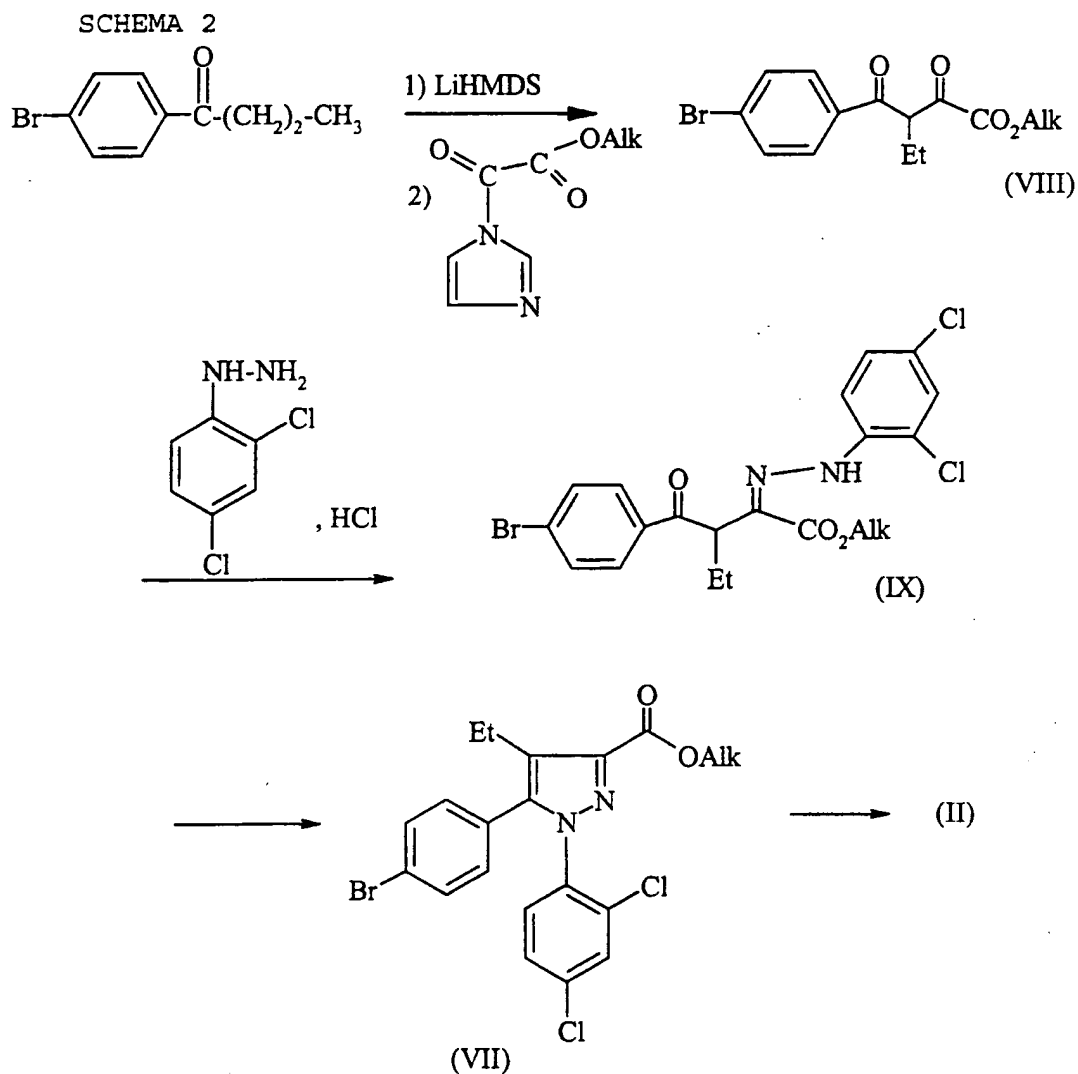
5 La première étape est effectuée d'après J. Heterocyclic. Chem., 1989, 26, 1389. A l'avant-dernière étape, la transformation du substituant 4-bromométhyle du pyrazole en 4-éthyle est effectuée selon J. Am. Chem. Soc., 1968, 90, 5615.

10 La 1-aminopipéridine utilisée est un produit commercial.

L'ester de formule (VII) et l'acide de formule (II) peuvent être préparés selon un autre procédé qui constitue un objet ultérieur de la présente invention.

Ce procédé est illustré par le schéma réactionnel ci-après dans lequel Alk représente un (C₁-C₆)alkyle et représente un éthyle.

5



10

Ce procédé est caractérisé en ce qu'un ester alkylique, préférentiellement éthylique, de l'acide 5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxylique est préparé par cyclisation d'un ester alkylique, préférentiellement éthylique, de l'acide 3-(4-bromobenzoyl)-2-(2-(2,4-dichlorophényl)hydrazono)pentanoate (IX).

Cette réaction est effectuée dans un solvant protique tel qu'un alcool, par exemple un alcool en C₁-C₄, préférentiellement l'éthanol, à une température comprise entre la température ambiante et 80°C, préférentiellement à reflux de l'éthanol.

Selon l'invention, l'ester alkylique, préférentiellement éthylique, de l'acide 3-(4-bromobenzoyl)-2-(2-(2,4-dichlorophényl)hydrazono)pentanoate est préparé par action d'un sel de 2,4-dichlorophénylhydrazine, préférentiellement le chlorhydrate, sur un ester alkylique, préférentiellement éthylique, de l'acide 4-bromobenzoyl-2-oxopentanoïque (VIII).

La réaction est effectuée dans un solvant protique, par exemple un alcool en C₁-C₄, préférentiellement l'éthanol.

Selon l'invention l'ester alkylique, préférentiellement éthylique, de l'acide 4-bromobenzoyl-2-oxopentanoïque est préparé par action de LiHMDS puis d'un ester alkylique, préférentiellement éthylique, de l'acide 2-(imidazol-1-yl)-2-oxoacétique sur la bromobutyrophénone.

La réaction est effectuée dans un solvant organique tel qu'un solvant aromatique ou un éther, préférentiellement le méthyl-tert-butyléther. La première étape de cette réaction est effectuée à basse température, par exemple à une température comprise entre 0°C et -60°C, préférentiellement à une température voisine de -20°C ; la seconde étape est réalisée à une température comprise entre la température ambiante et -20°C, préférentiellement à température ambiante.

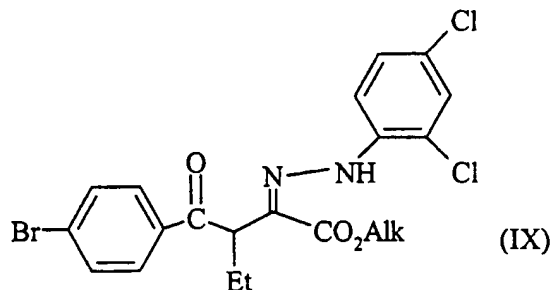
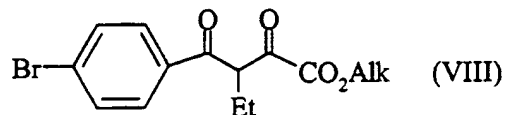
Ainsi selon le schéma 2, la préparation d'un ester alkylique de l'acide 5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxylique (VII) est effectuée à partir de l'acide 4-bromobenzoyl-2-oxopentanoïque (VIII) par action d'un sel de 2,4-dichlorophénylhydrazine puis cyclisation.

La bromobutyrophénone est commerciale.

L'ester éthylique de l'acide 2-(imidazol-1-yl)-2-oxoacétique est décrit et préparé selon J. Org.. Chem., 1981, 46 (1), 211-213.

5 La présente invention comprend également un procédé de préparation d'un ester alkylique, préférentiellement éthylique, de l'acide 5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxylique à partir de l'acide 4-bromobenzoyl-2-oxopentanoïque par action
10 d'un sel de 2,4-dichlorophénylhydrazine, préférentiellement le chlorhydrate, dans un solvant protique, par exemple un alcool en C₁-C₄, préférentiellement l'éthanol. La réaction est effectuée à une température comprise entre la température
15 ambiante et 80°C, préférentiellement à reflux de l'éthanol.

Les composés de formule :



20 dans lesquels Alk représente un (C₁-C₆)alkyle sont nouveaux et font partie de l'invention. Préférentiellement Alk représente un éthyle.

Le composé de formule (I) obtenu par le procédé selon l'invention est isolé, sous forme de base libre ou de sel ou de solvat, selon les techniques
25 conventionnelles.

Les sels pharmaceutiquement acceptables du composé de formule (I) comprennent les sels d'addition d'acides tels que le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate,

l'hydrogénosulfate, le dihydrogénophosphate, le méthanesulfonate, le méthylsulfate, l'oxalate, le maléate, le fumarate, le 2-naphtalènesulfonate, le glyconate, le gluconate, le citrate, l'iséthionate, le paratoluènesulfonate, le succinate.

Le composé de formule (I) peut être isolé sous forme d'un de ses sels, par exemple le chlorhydrate ou l'oxalate ; dans ce cas, la base libre peut être préparée par neutralisation dudit sel avec une base minérale ou organique, telle que l'hydroxyde de sodium ou d'ammonium, la triéthylamine ou un carbonate ou bicarbonate alcalin tel que le carbonate ou le bicarbonate de sodium ou de potassium, et transformée en un autre sel comme le méthanesulfonate, le fumarate ou le 2-naphtalènesulfonate.

Lorsque le composé de formule (I) est obtenu sous forme de base libre, la salification est effectuée par traitement avec l'acide choisi dans un solvant organique. Par traitement de la base libre, dissoute par exemple dans un éther tel que l'éther diéthylique ou dans l'acétone, avec une solution de l'acide dans le même solvant, on obtient le sel correspondant qui est isolé selon les techniques classiques.

Les composés de formule (I) possèdent une très bonne affinité *in vitro* pour les récepteurs aux cannabinoïdes CB₁, dans les conditions expérimentales décrites par Devane et al., Mol. Pharmacol., 1988, 34, 605-613.

Ainsi le composé selon l'invention présente une très forte affinité pour les récepteurs aux cannabinoïdes CB₁ humains (K_i = 5,4 nM) qui se compare favorablement à celle du SR 141716 pour les mêmes récepteurs, déterminée dans les mêmes conditions (K_i = 34 nM).

Le composé selon l'invention a également été comparé au N-pipéridino-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide, (composé A). L'affinité pour les récepteurs aux cannabinoïdes CB₁ humains, de ce composé, mesurée dans les mêmes conditions, se traduit par un K_i de 8 nM.

Par ailleurs, on a comparé la durée d'occupation des récepteurs CB₁ présents dans le cerveau par les 3 composés suivants :

- le composé de formule (I) selon l'invention,
- 5 - le SR 141716,
- le composé A.

L'étude a été réalisée *in vivo* chez la souris, après administration orale de chacun des composés à la dose de 10 mg/kg, selon la technique décrite dans M. Rinaldi-Carmona et al., Life Sciences, 1995, 56, 1941-1947. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau ci-dessous.

TABLEAU 1

	% d'occupation des récepteurs	
	1 heure	24 heures
Composé de formule (I)	82 %	44 %
SR 141716	69 %	4 %
Composé A	89 %	4 %

15 De façon surprenante, on observe que le composé de formule (I) selon l'invention est le seul à présenter une occupation importante (44 %) 24 heures après son administration.

20 D'autre part, la nature antagoniste du composé de formule (I) a été démontrée par les résultats obtenus dans les modèles de l'inhibition de l'adénylate-cyclase comme décrits dans M. Rinaldi-Carmona et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 278, 871-878.

25 Plus particulièrement, le composé de la présente invention, tel quel ou sous forme d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, est un antagoniste puissant et sélectif des récepteurs aux cannabinoïdes CB₁.

30 La nature antagoniste du composé selon l'invention ainsi que sa bonne pénétration dans le système nerveux

central sont confirmées par les résultats obtenus dans le modèle de l'antagonisme de l'hypothermie provoquée par un agoniste des récepteurs aux cannabonoïdes. Ainsi le composé de formule (I) selon l'invention antagonise l'hypothermie induite par le WIN 55212-2 chez la souris avec une DE₅₀ 0,3 mg/kg per os dans le test décrit par Pertwee R.G. et al. dans Marijuana, 84, Ed. Harvey, D.Y. Oxford IRL Press, 1985, 263-277. Dans ce test, on a comparé l'activité et la durée d'action de 3 composés. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau ci-après :

TABLEAU 2

	Antagonisme de l'hypothermie induite		
	Durée d'action		
	DE ₅₀ p.o.	Dose p.o.	24 h
Composé de formule (I)	0,3 mg/kg	1 mg/kg	actif
SR 141716	0,4 mg/kg	1 mg/kg 10 mg/kg	non actif actif
Composé A	0,3 mg/kg	1 mg/kg 10 mg/kg	non actif actif

On constate que le composé de la présente invention présente une DE₅₀ comparable à celles des composés de l'art antérieur, cependant que sa durée d'action est nettement supérieure.

Ainsi, alors que 24 heures après leur administration le SR 141716 et le composé A ne sont actifs qu'à la dose de 10 mg/kg/p.o., le composé de formule (I) selon l'invention, est actif 24 heures après son administration, à une dose 10 fois inférieure (1mg/kg/p.o.).

La longue durée d'action du composé de formule (I) selon l'invention est particulièrement remarquable et représente un avantage important pour son utilisation en tant que médicament.

La toxicité des composés (I) est compatible avec leur utilisation en tant que médicament.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne l'utilisation d'un composé de formule (I), ou de l'un de ses sels ou solvats pharmaceutiquement acceptable, pour la préparation de médicaments destinés à traiter les maladies impliquant les récepteurs aux cannabinoïdes CB₁.

Par exemple et de manière non limitative, le composé de formule (I) est utile comme médicament psychotrope, notamment pour le traitement des troubles anxieux, des troubles de l'humeur, des troubles délirants, des troubles psychotiques en général, pour le traitement de la schizophrénie, de la dépression, ainsi que pour le traitement des troubles liés à l'utilisation de substances psychotropes, notamment dans le cas d'un abus d'une substance et/ou de dépendance à une substance, y compris la dépendance alcoolique et la dépendance nicotinique.

Le composé de formule (I) selon l'invention peut être utilisé comme médicament pour le traitement des neuropathies, de la migraine, du stress, des maladies d'origine psychosomatique, de l'épilepsie, des troubles du mouvement, en particulier des dyskinésies ou de la maladie de Parkinson.

Le composé de formule (I) selon l'invention peut également être utilisé comme médicament dans le traitement des troubles mnésiques, des troubles cognitifs, en particulier dans le traitement des démences séniles, de la maladie d'Alzheimer, ainsi que dans le traitement des troubles de l'attention ou de la vigilance. De plus, le composé de formule (I) peut être utile comme neuroprotecteur, dans le traitement des maladies neurodégénératives.

Le composé de formule (I) selon l'invention peut être utilisé comme médicament dans le traitement des troubles de l'appétit, de l'appétence (pour les sucres, carbohydrates, drogues, alcools ou toute substance appétissante) et/ou des conduites alimentaires, notamment en tant qu'anorexigène ou pour le traitement

de l'obésité ou de la boulimie ainsi que pour le traitement du diabète de type II ou diabète non insulino-dépendant. De plus, le composé de formule (I) selon l'invention peut être utilisé en tant que médicament dans le traitement des troubles gastro-intestinaux, des troubles diarrhéiques, des ulcères, des vomissements, des troubles vésicaux et urinaires, des troubles cardio-vasculaires, des troubles de la fertilité, des phénomènes inflammatoires, des maladies infectieuses ainsi qu'en tant que médicament pour la chimiothérapie anticancéreuse.

Selon la présente invention, le composé de formule (I) est tout particulièrement utile pour le traitement des troubles psychotiques, en particulier la schizophrénie ; pour le traitement des troubles de l'appétit et de l'obésité pour le traitement des troubles mnésiques et cognitifs ; pour le traitement de la dépendance alcoolique, de la dépendance nicotinique, c'est à dire pour le sevrage alcoolique et pour le sevrage tabagique.

Selon un de ses aspects, la présente invention est relative à l'utilisation d'un composé de formule (I) de ses sels pharmaceutiquement acceptables et de leurs solvats pour le traitement des troubles et maladies indiqués ci-dessus.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne également l'utilisation des composés de formule (I), tels quels ou sous forme radiomarkée comme outil pharmacologique chez l'homme ou chez l'animal, pour la détection et le marquage des récepteurs CB₁.

Le composé selon l'invention est généralement administré en unité de dosage.

Lesdites unités de dosage sont de préférence formulées dans des compositions pharmaceutiques dans lesquelles le principe actif est mélangé avec un excipient pharmaceutique.

Ainsi, selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques renfermant, en tant que principe actif, un composé de formule (I), un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou un de leurs solvats.

Le composé de formule (I) ci-dessus et ses sels ou solvats pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés à des doses journalières de 0,01 à 100 mg par kg de poids corporel du mammifère à traiter, de préférence à des doses journalières de 0,02 à 50 mg/kg. Chez l'être humain, la dose peut varier de préférence de 0,05 à 4000 mg par jour, plus particulièrement de 0,1 à 1000 mg par jour selon l'âge du sujet à traiter ou le type de traitement, à savoir prophylactique ou curatif. Bien que ces dosages soient des exemples de situations moyennes, il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés, de tels dosages appartiennent également à l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, l'âge, le poids et la réponse dudit patient.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, inhalée, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique, locale ou rectale, le principe actif peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale et buccale, les aérosols, les formes d'administration topique, les implants, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, intranasale ou intra-oculaire et les formes d'administration rectale.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention, le principe actif est généralement formulé en unités de dosage contenant de 0,05 à 1000 mg, avantageusement de 0,1 à 500 mg, de préférence de 1 à 200 mg dudit principe actif par unité de dosage pour les administrations quotidiennes.

Lorsque l'on prépare une composition solide sous forme de comprimé, on peut ajouter au principe actif, micronisé ou non, un agent mouillant tel que le laurylsulfate de sodium et on mélange le tout avec un véhicule pharmaceutique tel que la silice, la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose, de divers polymères ou d'autres matières appropriées ou encore les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

On obtient une préparation en gélules en mélangeant le principe actif avec un diluant tel qu'un glycol ou un ester de glycérol et en incorporant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

Une préparation sous forme de sirop ou d'elixir peut contenir le principe actif conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptiques, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir le principe actif en mélange avec des agents de dispersion, des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

Pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

Pour une administration parentérale, intranasale ou intra-oculaire, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des agents solubilisants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le polyéthylèneglycol.

Ainsi, pour préparer une solution aqueuse injectable par voie intraveineuse, on peut utiliser un cosolvant comme par exemple un alcool tel que l'éthanol ou un glycol tel que le polyéthylèneglycol ou le propylèneglycol, et un tensioactif hydrophile tel que le Tween® 80. Pour préparer une solution huileuse injectable par voie intramusculaire, on peut solubiliser le principe actif par un triglycéride ou un ester de glycérol.

Pour l'administration locale on peut utiliser des crèmes, des pommades ou des gels.

Pour l'administration transdermique, on peut utiliser des patches sous forme multilaminée ou à réservoir dans lesquels le principe actif peut être en solution alcoolique.

Pour une administration par inhalation on utilise un aérosol contenant par exemple du trioléate de sorbitane ou de l'acide oléique ainsi que du trichlorofluorométhane, du dichlorofluorométhane, du dichlorotétrafluoroéthane ou tout autre gaz propulseur biologiquement compatible ; on peut également utiliser un système contenant le principe actif seul ou associé à un excipient, sous forme de poudre.

Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules ou microsphères, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

Le principe actif peut être également présenté sous forme de complexe avec une cyclodextrine, par exemple a-, b- ou g-cyclodextrine, 2-hydroxypropyl-b-cyclodextrine ou méthyl-b-cyclodextrine.

Parmi les formes à libération prolongée utiles dans le cas de traitements chroniques, on peut utiliser les implants. Ceux-ci peuvent être préparés sous forme de suspension huileuse ou sous forme de suspension de microsphères dans un milieu isotonique.

Les compositions pharmaceutiques de la présente invention peuvent contenir, à côté du composé de formule (I) ou d'un de ses sels ou solvats pharmaceutiquement acceptable, d'autres principes actifs qui peuvent être utiles dans le traitement des troubles ou maladies indiquées ci-dessus.

Dans la présente description, on utilise les abréviations suivantes :

DCM : dichlorométhane

LiHMDS : sel de lithium de l'hexaméthylidisilazane

TMSCl : chlorotriméthylsilane

APTS : acide paratoluènesulfonique

NBS : N-bromosuccinimide

MTBE : méthyl-tert-butyléther

TA : température ambiante

F : point de fusion

CCM : chromatographie en couche mince

RMN : résonnance magnétique nucléaire. Les spectres RMN sont enregistrés à 200 MHz dans le DMSO d₆

s: singulet ; d : doublet ; t : triplet ; q : quadruplet ; m : massif ou multiplet ; dd : doublet dédoublé.

PREPARATION 1

Ester éthylique de l'acide 5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxylique.

A) Sel de lithium du 4-(4-bromophényl)-3-méthyl-4-oxydo-2-oxobutène-oate d'éthyle.

Sous azote, on place 21,6 g de LiHMDS dans 340 ml d'éther anhydre et on refroidit à -60°C puis on ajoute 4 g de bromopropiophénone en solution dans 150 ml d'éther anhydre. On laisse remonter la température à -30°C puis on ajoute 17,53 ml d'oxalate d'éthyle. Après une nuit sous agitation à TA, le précipité formé est

filtré puis rincé à l'éther et séché sous vide. On obtient 21,8 g du composé attendu.

B) Ester éthylique de l'acide 4-(4-bromophényl)-2-[(2,4-dichlorophényl)-hydrazono]-3-méthyl-4-

5 oxobutyrique.

On mélange 16,8 g du composé préparé à l'étape précédente et 12,5 g de chlorhydrate de 2,4-dichlorophénylhydrazine dans 150 ml d'éthanol et on laisse sous agitation pendant 2 heures et demie. Le précipité formé est filtré, rincé à l'éthanol puis séché sous vide. On obtient 16,24 g du composé attendu.

10

C) Ester éthylique de l'acide 5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxylique.

16,24 g du composé obtenu à l'étape précédente sont chauffés pendant 24 heures dans 200 ml d'acide acétique puis le milieu réactionnel est versé sur 1 litre d'eau glacée ; le précipité formé est filtré, rincé à l'eau et séché sous vide. On obtient 12,8 g du composé attendu qui est recristallisé dans le méthylcyclohexane, F = 133°C.

15

20

D) Ester éthylique de l'acide 4-bromométhyl-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)pyrazole-3-carboxylique.

On place 12,8 g d'ester obtenu à l'étape précédente dans 130 ml de tétrachlorure de carbone et on ajoute 5,27 g de N-bromosuccinimide puis 24 mg de peroxyde de benzoyle. Le mélange est chauffé 4 heures à reflux puis on filtre et concentre sous vide. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant par un mélange toluène-acétate d'éthyle (97/3 ; v/v). On obtient 7,24 g du composé attendu, F = 116°C.

25

30

E) Ester éthylique de l'acide 5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxylique.

Sous argon, on introduit 2,26 g de CuBr en suspension dans 100 ml d'éther puis on ajoute goutte à goutte à -20°C une solution contenant 20 ml de méthyllithium 1,6 M dans l'éther dilué dans 20 ml d'éther. Après 10 minutes d'agitation à -20°C, la suspension se décolore

35

puis devient limpide. On refroidit à -78°C et ajoute en 30 minutes 7 g du composé préparé à l'étape précédente, en solution dans 100 ml d'éther puis on laisse remonter à TA. Après 2 heures sous agitation, on hydrolyse par addition d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. On extrait à l'éther, lave à l'eau puis par une solution saturée de NaCl. On sèche sur MgSO_4 puis évapore à sec. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant par un mélange toluène-acétate d'éthyle (96/4 ; v/v). On obtient 3,7 g du composé attendu, $F = 108^{\circ}\text{C}$.
RMN : 1,05 ppm : t : 3H ; 1,30 ppm : t : 3H ; 2,60 ppm : q : 2H ; 4,30 ppm : q : 2H ; 7,15 ppm : d : 2H ; 7,50-7,75 ppm : m : 5H.

PREPARATION 2

Acide 5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxylique (II).

3,6 g de l'ester obtenu à la préparation 1 sont placés dans 54 ml de MeOH et on ajoute une solution contenant 1,08 g de KOH dans 6,85 ml d'eau. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 3 heures puis on concentre sous vide. Le résidu est repris par de l'eau glacée, acidifié à $\text{pH} = 1$ par HCl 1N puis extrait au DCM. On obtient 3,3 g du composé attendu, $F = 218^{\circ}\text{C}$.

RMN : 1,10 ppm : t : 3H ; 2,70 ppm : q : 2H ; 7,25 ppm : d : 2H ; 7,60-7,85 ppm : m : 5H.

PREPARATION 3

Ester éthylique de l'acide 3-(4-bromobenzoyl)-2-oxopentanoïque.

On coule une solution de 247 g de 4-bromobutyrophénone dans 1500 ml de MTBE sur une solution de 210 g de LiHMDS dans 2500 ml de MTBE en maintenant la température à -20°C . Après 3 heures sous agitation à cette température, on ajoute en 1 heure, à 10°C , 210 g de l'ester éthylique de l'acide 2-(imidazol-1-yl)-2-oxoacétique dans 1000 ml de MTBE et on laisse sous agitation 18 heures à température ambiante. Le sel de lithium formé est filtré puis mis en suspension dans 800 ml de MTBE. On ajoute 800 ml d'acide chlorhydrique

6N à la suspension. Après décantation, la phase étherée est lavée 4 fois par 1000 ml d'eau puis concentrée sous pression réduite. Le composé attendu est isolé (263 g). D'après l'analyse RMN, il est mélangé à 8 % de 4-bromobutyrophénone de départ.

RMN : 0,86 ppm : t : 3H ; 1,10 ppm : t : 3H ; 1,83 ppm : mt : 2H ; 4,15 ppm : q : 2H ; 5,19 ppm : t : 1H ; 7,70 ppm : d : 2H ; 7,98 ppm : d : 2H.

PREPARATION 4

Ester éthylique de l'acide 5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxylique.

A) Ester éthylique de l'acide 3-(4-bromobenzoyl)-2-(2-(2,4-dichlorophényl) hydrazono) pentanoate :.

On prépare une suspension de 155 g de chlorhydrate de 2,4-dichlorophényl hydrazine dans 1200 ml d'éthanol et on ajoute à température ambiante 263 g du composé de la préparation 3 dans 1000 ml d'éthanol.

On peut isoler par filtration une petite partie de l'intermédiaire formé et le caractériser.

RMN : 0,92 ppm : t : 3H ; 1,04 ppm : t : 3H ; 1,89 ppm : mt : 2H ; 4,16 ppm : q : 2H ; 4,76 ppm : t : 1H ; 7,42 ppm : mt : 2H ; 7,60 ppm : s : 1H ; 7,75 ppm : d : 2H ; 7,93 ppm : d : 2H ; 12,31 ppm : s : 1H.

B) Ester éthylique de l'acide 5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxylique.

La suspension obtenue est portée au reflux pendant 4 heures puis laissé 18 heures sous agitation à température ambiante. On filtre le produit formé puis on le sèche sous vide à 50°C pour obtenir le composé attendu (247 g), F = 108°C.

RMN : 1,07 ppm : t : 3H ; 1,28 ppm : t : 3H ; 2,58 ppm : q : 2H ; 4,32 ppm : q : 2H ; 7,16 ppm : d : 2H ; 7,53 ppm : dd : 1H ; 7,59 ppm : d : 2H ; 7,73 ppm : d + petit d : 2H.

EXEMPLE 1

N-pipéridino-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxamide.

A) Chlorure de l'acide 5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxylique.

On place 3,2 g de l'acide obtenu à l'étape précédente en suspension dans 32 ml de toluène, on ajoute 1,6 ml de chlorure de thionyle puis on chauffe à reflux pendant 3 heures. Le milieu réactionnel est concentré sous vide puis repris par du toluène. L'opération est répétée plusieurs fois. On obtient 3,3 g du composé attendu.

10 B) N-pipéridino-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxamide.

Sous azote, on prépare une solution de 0,23 ml de N-aminopipéridine et 0,29 ml de triéthylamine dans 20 ml de DCM et on refroidit à une température comprise entre 0° et 5°C. On ajoute 0,8 g du chlorure d'acide obtenu à l'étape précédente dans 20 ml de DCM. Après une nuit à TA, on coule sur de l'eau glacée et décante. La phase organique est extraite au DCM puis lavée à l'eau, par une solution de Na₂CO₃ à 5 %, par une solution saturée de NaCl. On évapore à sec puis le résidu est chromatographié sur silice en éluant par un mélange toluène/AcOEt (80/20 ; v/v). On obtient 0,52 g du composé attendu, F = 113°C.

25 RMN : 1,05 ppm : t : 3H ; 1,25-1,65 ppm : m : 6H ; 2,65 ppm : q : 2H ; 2,80 ppm : m : 4H ; 7,15 ppm : d : 2H ; 7,50-7,80 ppm : m : 5H ; 9,10 ppm : s : 1H.

EXEMPLE 2

N-pipéridino-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxamide.

30 A) Chlorure de l'acide 5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxylique.

On prépare un mélange contenant 97 g de chlorure de thionyle et 118 g du composé de la préparation 4 dans 1200 ml de toluène et l'on chauffe progressivement jusqu'au reflux, puis on maintient le reflux pendant 3 heures. Le milieu réactionnel est concentré.

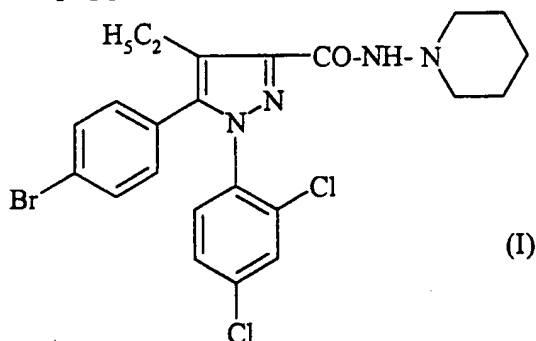
B) N-pipéridino-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxamide.

Le chlorure d'acide formé est repris par 380 ml de méthylcyclohexane et on introduit 2,8 g de triéthylamine dans 218 ml de THF. Le mélange est maintenu à 50°C.

- 5 On prépare une solution de 30 g de N-aminopipéridine et 28 g de triéthylamine dans 34 ml de méthylcyclohexane que l'on refroidit à 10°C et l'on ajoute lentement le mélange contenant le chlorure d'acide. Après 2 heures sous agitation à 10°C, on filtre le produit formé, on
- 10 le reprend par 2000 ml de DCM et on le lave 2 fois par 2000 ml d'eau. Le produit est recristallisé dans 4500 ml de méthylcyclohexane puis filtré et séché. On obtient 125 g du composé attendu.

REVENDICATIONS

1. Le N-pipéridino-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichloro
phényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxamide de formule :

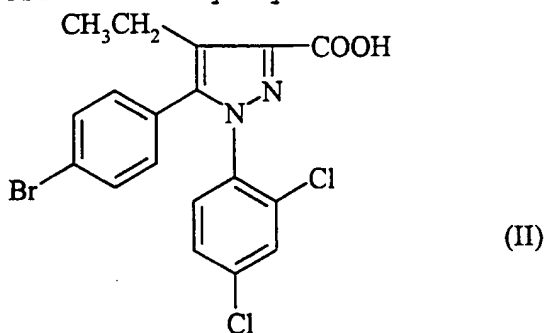


5

ses sels pharmaceutiquement acceptables et leurs solvats.

10

2. Procédé pour la préparation du N-pipéridino-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxamide, de ses sels et de leurs solvats, caractérisé en ce qu'on traite un dérivé fonctionnel de l'acide 5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxylique de formule :



15

avec la 1-aminopipéridine, dans un solvant organique et en présence d'une base ; et éventuellement on transforme le composé ainsi obtenu en l'un de ses sels ou l'un de leurs solvats.

20

3. Procédé selon la revendication 2 pour la préparation d'un ester alkylique de l'acide 5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxylique par cyclisation d'un ester alkylique de l'acide 3-(4-

bromobenzoyl)-2-(2-(2,4-dichlorophényl)hydrazono)
pentanoate (IX).

4. Procédé selon la revendication 3 pour la préparation
d'un ester alkylique de l'acide 3-(4-bromobenzoyl)-2-
(2-(2,4-dichlorophényl)hydrazono)pentanoate par action
d'un sel de 2,4-dichlorophénylhydrazine sur un ester
alkylique de l'acide 4-bromobenzoyl-2-oxopentanoïque
(VIII).

10

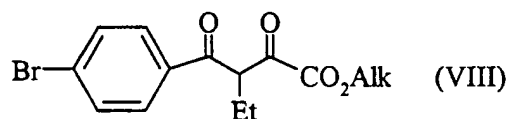
5. Procédé selon la revendication 4 pour la préparation
d'un ester alkylique de l'acide 4-bromobenzoyl-2-
oxopentanoïque par action de LiHMDS puis d'un ester
alkylique de l'acide 2-(imidazol-1-yl)-2-oxoacétique
sur la bromobutyrophénone.

15

6. Procédé selon la revendication 2 pour la préparation
d'un ester alkylique de l'acide 5-(4-bromophényl)-1-
(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxylique à
partir de l'acide 4-bromobenzoyl-2-oxopentanoïque par
action d'un sel de 2,4-dichlorophénylhydrazine puis
cyclisation.

20

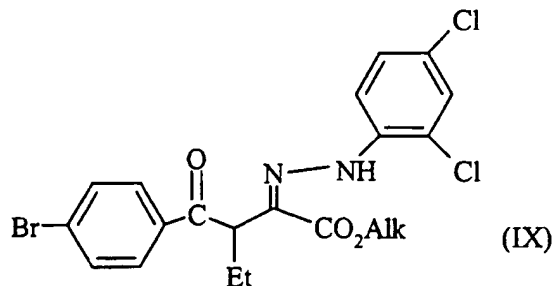
7. Un composé de formule :



25

dans laquelle Alk représente un (C₁-C₆)alkyle.

8. Un composé de formule



30

dans laquelle Alk représente un (C₁-C₆)alkyle.

9. Composition pharmaceutique contenant, en tant que principe actif, un composé selon la revendication 1.

5 10. Composition pharmaceutique selon la revendication 9, contenant de 0,1 à 1000 mg de principe actif, sous forme d'unité de dosage, dans laquelle le principe actif est mélangé à au moins un excipient pharmaceutique.

10 11. Utilisation d'un composé selon la revendication 1 pour la préparation de médicaments destinés à traiter les maladies impliquant les récepteurs aux cannabinoïdes CB₁.

15 12. Utilisation d'un composé selon la revendication 11 pour le traitement des troubles psychotiques, pour le traitement des troubles de l'appétit et de l'obésité, pour le traitement des troubles mnésiques et cognitifs ; pour le traitement de la dépendance alcoolique et
20 pour le sevrage tabagique.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 00/00194

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D231/14 A61K31/415 A61P25/00 C07C69/738 C07C251/80		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K A61P C07C		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 576 357 A (SANOFI ELF) 29 December 1993 (1993-12-29) cited in the application claim 1; examples	1,9-12
A	EP 0 656 354 A (SANOFI SA) 7 June 1995 (1995-06-07) cited in the application the whole document	1-12
-/--		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex. </div>		
* Special categories of cited documents : <div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>*E* earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>*L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>*A* document member of the same patent family</p> </div> </div>		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
4 May 2000	18/05/2000	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer De Jong, B	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l. Application No
PCT/FR 00/00194

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US THOMAS, BRIAN F. ET AL: "Comparative receptor binding analyses of cannabinoid agonists and antagonists" retrieved from STN Database accession no. 129:12298 XP002136951 abstract & J. PHARMACOL. EXP. THER. (1998), 285(1), 285-292 ,</p>	1
A	<p>DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US LAN, RUOXI ET AL: "Preparation of iodine-123 labeled AM251: a potential SPECT radioligand for the brain cannabinoid CB1 receptor" retrieved from STN Database accession no. 125:321765 XP002136952 abstract & J. LABELLED COMPD. RADIOPHARM. (1996), 38(10), 875-881 ,</p>	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 00/00194

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 12
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although Claim 12 concerns a method for the treatment of the human/animal body, the search was carried out on the basis of the effects attributed to the products.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/00194

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0576357 A	29-12-1993	FR 2692575 A	24-12-1993
		AT 149489 T	15-03-1997
		AU 4143893 A	06-01-1994
		BR 1100409 A	13-10-1999
		BR 9302435 A	11-01-1994
		CA 2098944 A	24-12-1993
		CZ 9301172 A	16-03-1994
		DE 69308395 D	10-04-1997
		DK 576357 T	15-09-1997
		ES 2101258 T	01-07-1997
		FI 932891 A	24-12-1993
		GR 3023535 T	29-08-1997
		HU 64526 A	28-01-1994
		IL 106099 A	15-07-1998
		JP 6073014 A	15-03-1994
		MX 9303664 A	31-01-1994
		NO 932296 A	27-12-1993
		NZ 247961 A	28-08-1995
		SK 65493 A	02-02-1994
		US 5624941 A	29-04-1997
		ZA 9304511 A	22-02-1994
EP 0656354 A	07-06-1995	FR 2713224 A	09-06-1995
		FR 2713225 A	09-06-1995
		AT 154012 T	15-06-1997
		AU 685518 B	22-01-1998
		AU 7899994 A	15-06-1995
		CA 2136893 A	21-06-1995
		CN 1110968 A, B	01-11-1995
		CZ 9403016 A	14-06-1995
		DE 69403614 D	10-07-1997
		DE 69403614 T	22-01-1998
		DK 656354 T	29-12-1997
		ES 2105575 T	16-10-1997
		FI 945690 A	03-06-1995
		GR 3024470 T	28-11-1997
		HK 1000599 A	09-04-1998
		HU 71498 A	28-11-1995
		JP 7309841 A	28-11-1995
		NO 944625 A	06-06-1995
		NZ 270025 A	26-09-1995
		PL 306067 A	12-06-1995
		SI 656354 T	31-10-1997
		US 5624941 A	29-04-1997
		ZA 9409342 A	09-10-1995

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Det. le internationale No
PCT/FR 00/00194

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D231/14 A61K31/415 A61P25/00 C07C69/738 C07C251/80

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K A61P C07C

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	EP 0 576 357 A (SANOFI ELF) 29 décembre 1993 (1993-12-29) cité dans la demande revendication 1; exemples ---	1,9-12
A	EP 0 656 354 A (SANOFI SA) 7 juin 1995 (1995-06-07) cité dans la demande le document en entier ---	1-12
	-/-	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

4 mai 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

18/05/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

De Jong, B

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Don e internationale No
PCT/FR 00/00194

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US THOMAS, BRIAN F. ET AL: "Comparative receptor binding analyses of cannabinoid agonists and antagonists" retrieved from STN Database accession no. 129:12298 XP002136951 abrégé & J. PHARMACOL. EXP. THER. (1998), 285(1), 285-292 ,</p>	1
A	<p>DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US LAN, RUOXI ET AL: "Preparation of iodine-123 labeled AM251: a potential SPECT radioligand for the brain cannabinoid CB1 receptor" retrieved from STN Database accession no. 125:321765 XP002136952 abrégé & J. LABELLED COMPD. RADIOPHARM. (1996), 38(10), 875-881 ,</p>	1

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR 00/00194

Cadre I Observations – lorsqu'il a été estimé qu certaines revendications ne pouvaient pas faire l' bjet d'un recherche (suite du point 1 de la pr mière feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☒ Les revendications n° 12 se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
Remarque: Bien que le revendication 12 concerne une méthode de traitement du corps humain/animal, la recherche a été effectuée et basée sur les effets imputés au produit.
2. ☐ Les revendications n° se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
3. ☐ Les revendications n° sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre II Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prétaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n°
4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n°

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- ☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Don .e Internationale No

PCT/FR 00/00194

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0576357 A	29-12-1993	FR 2692575 A	24-12-1993
		AT 149489 T	15-03-1997
		AU 4143893 A	06-01-1994
		BR 1100409 A	13-10-1999
		BR 9302435 A	11-01-1994
		CA 2098944 A	24-12-1993
		CZ 9301172 A	16-03-1994
		DE 69308395 D	10-04-1997
		DK 576357 T	15-09-1997
		ES 2101258 T	01-07-1997
		FI 932891 A	24-12-1993
		GR 3023535 T	29-08-1997
		HU 64526 A	28-01-1994
		IL 106099 A	15-07-1998
		JP 6073014 A	15-03-1994
		MX 9303664 A	31-01-1994
		NO 932296 A	27-12-1993
		NZ 247961 A	28-08-1995
		SK 65493 A	02-02-1994
		US 5624941 A	29-04-1997
		ZA 9304511 A	22-02-1994
EP 0656354 A	07-06-1995	FR 2713224 A	09-06-1995
		FR 2713225 A	09-06-1995
		AT 154012 T	15-06-1997
		AU 685518 B	22-01-1998
		AU 7899994 A	15-06-1995
		CA 2136893 A	21-06-1995
		CN 1110968 A, B	01-11-1995
		CZ 9403016 A	14-06-1995
		DE 69403614 D	10-07-1997
		DE 69403614 T	22-01-1998
		DK 656354 T	29-12-1997
		ES 2105575 T	16-10-1997
		FI 945690 A	03-06-1995
		GR 3024470 T	28-11-1997
		HK 1000599 A	09-04-1998
		HU 71498 A	28-11-1995
		JP 7309841 A	28-11-1995
		NO 944625 A	06-06-1995
		NZ 270025 A	26-09-1995
		PL 306067 A	12-06-1995
		SI 656354 T	31-10-1997
		US 5624941 A	29-04-1997
		ZA 9409342 A	09-10-1995